

Über die Bedeutung der Applikationsgeschwindigkeit für die pharmakokinetischen Parameter von Azlocillin und Mezlocillin¹⁾

Von E. Haen*, J. Remien*, E. Richter*, U. Frank** und D. Adam**

Zusammenfassung: In einer randomisierten Crossover-Studie erhielten 3 gesunde Probanden Azlocillin (Securopen®) und Mezlocillin (Baypen®) in einer Dosis von je 4 g als intravenöse Infusion in 5, 15 und 30 min. Mittels HPLC wurden die Antibiotika quantitativ, ihre Metaboliten qualitativ bestimmt. Dieselben Proben wurden auch mittels eines Bioassays (Agardiffusionsverfahren) untersucht. Bei der Bestimmung der Serum- und Urinkonzentrationen ergaben beide Methoden die gleichen Werte. Lediglich bei der Azlocillin-Urinausscheidung wurden mit dem Bioassay signifikant höhere Ergebnisse gemessen. Dies deutet auf einen antibakteriell aktiven Metaboliten im Urin. Die Konzentrationen/Zeit-Verläufe waren von der Infusionsgeschwindigkeit unabhängig. Da beide Antibiotika in derselben Dosis an denselben Probanden getestet wurden, konnten die berechneten pharmakokinetischen Parameter der zwei Substanzen miteinander verglichen werden: Das lipophilere Mezlocillin zeigte ein größeres Verteilungsvolumen als Azlocillin und deshalb niedrigere Serumkonzentrationen. Die renale Clearance war für beide Penicilline gleich bei geringerer 24-h-Ausscheidung von Mezlocillin im Urin. Als Hinweis auf eine stärkere extrarenale Elimination fand sich bei Mezlocillin eine höhere totale Clearance und eine kürzere Eliminationshalbwertszeit. Nach den Ergebnissen empfiehlt sich die schnellstmögliche Verabreichung der beiden Penicillin-Derivate. Eine pharmakokinetische Begründung für längere Laufzeiten einer Infusion konnte nicht ermittelt werden.

Summary: The Effect of Infusion Rate on Pharmacokinetic Parameters of Azlocillin and Mezlocillin

Azlocillin (Securopen®) and mezlocillin (Baypen®) were given to 3 healthy subjects as intravenous infusion. The dose of 4 g was administered to each person within 5, 15 and 30 min in a randomized crossover design. Using HPLC the unchanged penicillin antibiotics were determined quantitatively, their metabolites were assessed qualitatively. The same specimens were also studied by means of a bioassay (agar diffusion technique). Both methods yielded similar serum and urine concentrations besides the urinary excretion of azlocillin. Here the bioassay measured higher amounts indicating an antibacterially active metabolite being excreted in the urine. No dependence upon infusion time was found. Since both drugs were tested with the same dosis in the same subjects, their pharmacokinetic parameters could be compared: mezlocillin, being more lipophilic than azlocillin, showed a higher volume of distribution and therefore lower serum concentrations. Renal clearance was the same for both drugs, but mezlocillin was excreted to a smaller extent in the urine. Higher total clearance and shorter elimination half-life of mezlocillin indicate a greater extrarenal elimination. The results suggest fast application of both penicillins. There is no pharmacokinetic reason for a prolongation of infusion times.

Key words: Antibiotics · Azlocillin, clinical pharmacokinetics · Baypen® · Mezlocillin, clinical pharmacokinetics · Securopen®

1. Einleitung

Mezlocillin und Azlocillin sind halbsynthetische Acylureido-Penicilline. In ihrer chemischen Struktur unterscheiden sie sich nur durch eine Methylsulfon-Gruppe, die aber sowohl für die unterschiedliche antimikrobielle Aktivität als auch für die unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Substanzen verantwortlich ist. Die Antibiotika wurden an verschiedenen Probanden- und/oder Patientenkollektiven in Dosierungen von 1–5 g entweder nach Bolus-Injektion oder nach Infusionen mit Laufzeiten bis 30 min getestet [1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 17]. Nach dem in der Literatur beschriebenen 2-Kompartiment-Modell [3, 7, 17] müßte die Elimination durch langsamere Applikationsgeschwindigkeiten verzögert werden. Wird die Dosis schneller appliziert, sollten dagegen in kürzerer Zeit höhere Serumkonzentrationen erreicht werden. Tatsächlich sind diese

Konsequenzen experimentell bislang nicht bestätigt [18]. Die vorliegende Studie untersucht deshalb die Serum- und Urinkonzentrationen nach verschiedenen Applikationsgeschwindigkeiten. Die Bestimmungen wurden an denselben Proben mit zwei Methoden (HPLC und Bioassay) durchgeführt und die Ergebnisse verglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden und Aufbau der Studie

3 gesunde männliche Probanden (Tab. 1) erhielten Azlocillin²⁾ und Mezlocillin³⁾ in einer Dosis von je 4 g in einer randomisierten Crossover-Studie. Diese Dosis wurde im Verlaufe von 5, 15 und 30 min i.v. appliziert. Jeweils 30, 60, 90, 120, 240, 360 und 480 min nach Beginn der Injektion wurde aus einer Vene des anderen Armes Blut entnommen. Quantitativ wurden daraus mittels HPLC und Bioassay die Serumkonzentrationen der unveränderten Antibiotika bestimmt, während die Metaboliten mittels HPLC nur qualitativ erfaßt wurden. In der gleichen Weise wurden im Urin die unverändert ausgeschiedenen Pharmaka und ihre Metaboliten bestimmt. Der

¹⁾ Ein Teil dieser Arbeit wurde auf dem Second European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics vom 24.–27. April 1984 in Salamanca (Spanien) vorgetragen.

²⁾ Securopen®, ³⁾ Baypen®, Hersteller: Bayer Leverkusen.

Tab. 1: Probanden SD = Standardabweichung; KMI = Körpermassenindex: Gewicht (kg)/Größe × Größe (m²); KO = Körperoberfläche (nach Normogramm).

Proband	Alter (J)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	KMI (kg/m ²)	KO (m ²)	Serum-Kreatinin (mg/100 ml)
1	21	78	183	23,3	1,99	1,0
2	22	72	188	20,4	1,97	0,9
3	32	90	184	26,6	2,13	1,2
$\bar{x} \pm SD$:	25,0 ± 6,1	80,0 ± 9,2	185 ± 2,6	23,4 ± 3,1	2,03 ± 0,1	1,03 ± 0,15

Urin wurde über 24 h in 4 Portionen gesammelt, und zwar von 0–2, 2–4, 4–8 und 8–24 h. Alle Proben wurden unverzüglich tiefgefroren und bis zur Bestimmung bei – 70 °C gelagert.

2.2. Bestimmungsmethoden

2.2.1. HPLC

Die HPLC-Messung erfolgte in modifizierter Form nach der Methode von Gau et al. [6]. Das Gerät bestand aus einer Umkehrphasen-(Rp)-Säule (Shandon-ODS-Hypersil 5 µ, 12,5 cm × 4 mm), einer Konstantflußpumpe (Modell 600/200, Fa. Gynkotheek, München) und einem Spektralphotometer mit variabler Wellenlänge (Modell SP-4, Fa. Gynkotheek). Gemessen wurde bei 220 nm nach Gradientenelution mit einem Niederdruckgradientenformer (Modell 2500, Fa. Gynkotheek). Als Fließmittel wurde ein Gemisch aus Acetonitril und einem Puffer aus 528 mg (NH₄)CO₃ und 350 mg KH₂PO₄/l Aq. bidest., pH 6,5–7,0, verwendet, und zwar zur Elution von Mezlocillin: 4 min 9,5% Acetonitril isokratisch, dann innerhalb von 4 min Wechsel auf 18,5% Acetonitril und weitere 4 min isokratisch mit dieser Zusammensetzung, zur Elution von Azlocillin: innerhalb der ersten 6 min Wechsel von 5 auf 14,8% Acetonitril, danach isokratisch für weitere 6 min mit 14,8% Acetonitril. Die Serum- und Urinproben wurden mit Puffer verdünnt und nach Zentrifugation (5 min bei 15000 g) ohne weitere Aufarbeitung in das System eingespritzt. Die Standardlösungen wurden durch Lösen der Reinsubstanz und ihrer Penilloat- und Penicilloat-Derivate in Puffer hergestellt. Diese Lösungen wurden mit Antibiotika-freiem Humanserum oder -urin weiter verdünnt.

Die Reinsubstanzen und deren Metaboliten wurden in Form ihrer Natrium-Salze von der Fa. Bayer AG, Wuppertal zur Verfügung gestellt.

2.2.2. Bioassay

Der Bioassay wurde nach dem Agardiffusionsverfahren (Lochplattenverfahren nach Bennett et al. [2] in der Modifikation nach Reeves u. Bywater [13]) durchgeführt. Als Teststamm diente für die Bestimmung von Mezlocillin *E. coli* 6311/65 und für die Bestimmung von Azlocillin *Sarcina lutea* ATCC 9341. In beiden Fällen wurde Antibiotika Medium Nr. 2 (base agar, code CM 355, Fa. Oxoid, Wesel) benutzt. Zur Messung wurden die Serumproben mit gepooltem, Antibiotika-freiem Humanserum (pH 7,4), die Urinproben mit Sörensen-Phosphatpuffer (pH 6,5) verdünnt. Die Standardlösungen wurden wie bei der HPLC-Methode beschrieben behandelt.

2.3. Rechnerische Auswertung

Für die Berechnung wurde ein Olivetti-Mikrocomputer P 6060 mit einem Programm zur Berechnung linearer Regressionsgeraden nach logarithmischer Transformation der Konzentrationswerte benutzt. Die Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) sowie die extrapolierten Werte für die Konzentration nach 0,5 und 15 min (C₀, C₅, C₁₅) wurden direkt aus diesem Programm gewonnen, die pharmakokinetischen Parameter Verteilungsvolumen (V), totale Clearance (Cl), renale Clearance (Cl_r) und der Anteil der Dosis, die in 24 h unverändert mit dem Urin ausgeschieden wurde, wurden nach Rowland u. Tozer [14] aus diesen Daten berechnet.

3. Ergebnisse

Abb. 1 zeigt die Konzentrations/Zeit-Kurve für Azlocillin im Serum, Abb. 2 gibt die entsprechenden Verhältnisse für Mezlocillin wieder. Beide Meßmethoden ergaben Ergebnisse mit sehr guter Übereinstimmung, mit Ausnahme der Urinwerte von Azlocillin. Hier wurden mit dem Bioassay erheblich höhere Werte gemessen (p < 0,05).

In der halblogarithmischen Darstellung sind die Serumkonzentrations/Zeit-Kurven linear und entsprechen damit einer Eliminationskinetik aus einem Kompartiment. Nur im Falle der 5-min- und 15-min-Infusionen von Mezlocillin kann man für die HPLC-Werte diskutieren, ob eine 2-Kompartiment-Kinetik vorliegt. Dies wird jedoch durch die niedrigen Konzentrationen verursacht und hängt wahrscheinlich mit der relativ großen Meßungenauigkeit bei der Bestimmung geringer Konzentrationen direkt aus dem Serum (ohne Extraktion) zusammen.

Bei allen drei Infusionstypen wurden nach 30 min im Serum die gleichen Antibiotika-Konzentrationen gemessen, wobei mit Azlocillin bei gleicher Dosierung höhere Werte erreicht wurden (Tab. 2 u. 3). Die Azlocillin-Konzentrationen zeigten mit zunehmender Infusionsdauer eine abnehmende Tendenz, die sich jedoch nur in den HPLC-Daten fand und durch die Ergebnisse des Bioassays nicht bestätigt werden konnte.

Demzufolge vergrößerten die für Azlocillin aus den HPLC-Messungen berechneten pharmakokinetischen Parameter ih-

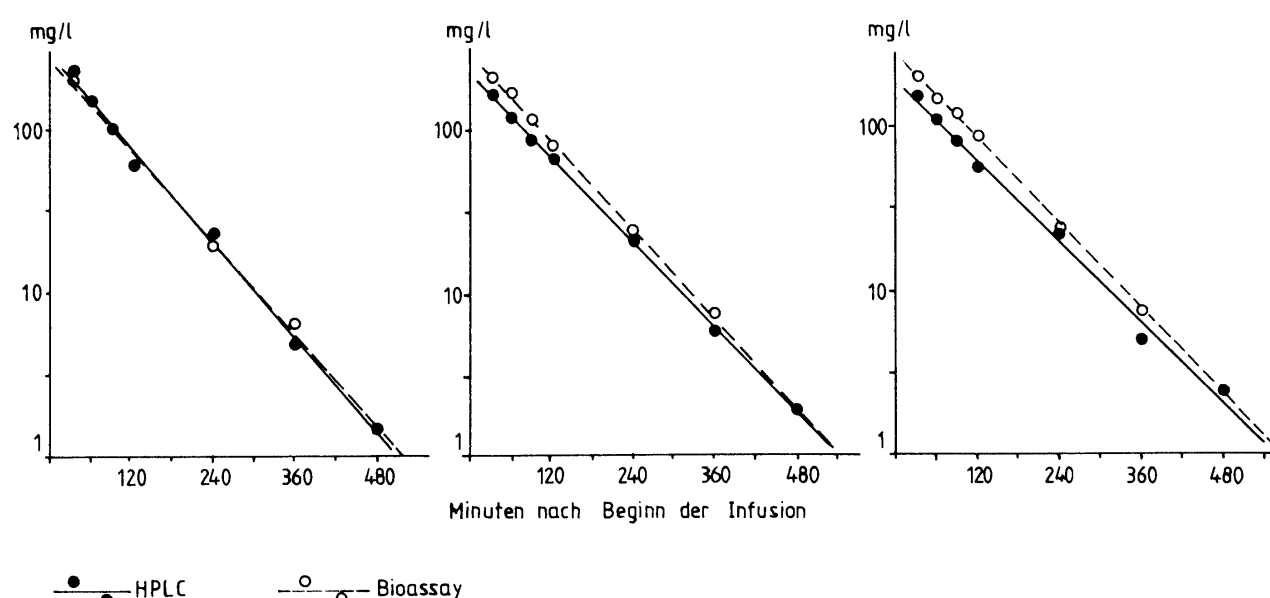


Abb. 1: Azlocillin-Serumkonzentrationen (bestimmt mittels HPLC und Bioassay) nach i.v. Gabe von 4 g per infusionem mit einer Laufzeit von 5 min (links), 15 min (Mitte) und 30 min (rechts). Die Konzentrationswerte sind auf der Ordinate logarithmisch aufgetragen. Jeder Punkt ist das arithmetische Mittel aus 3 Werten, erhoben an 3 Probanden.

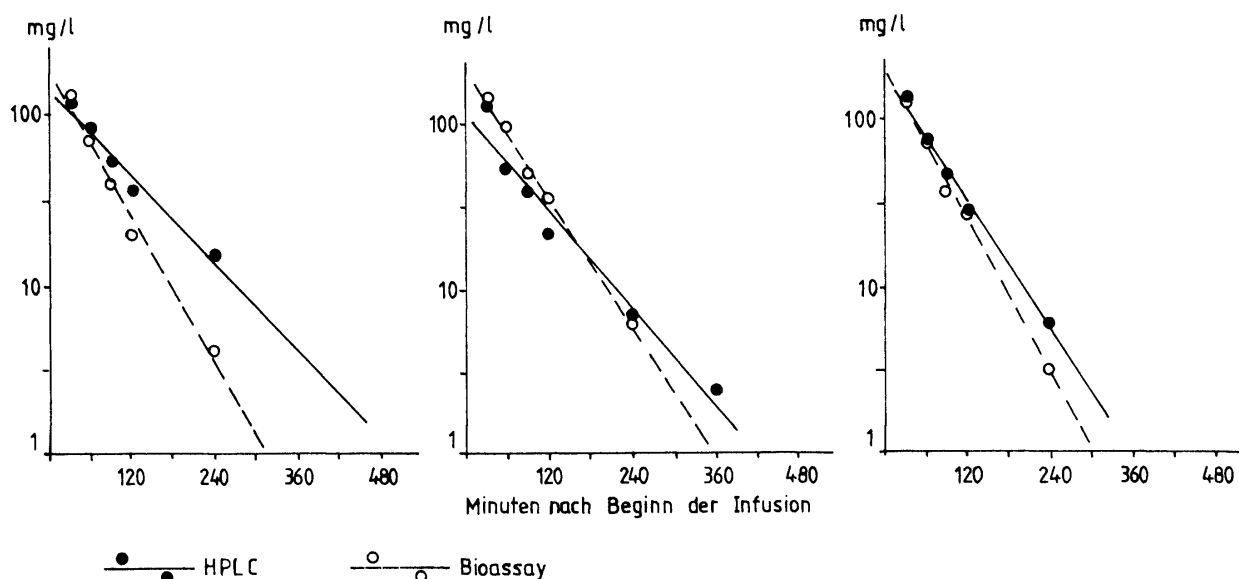


Abb. 2: Mezlocillin-Serumkonzentrationen (bestimmt mittels HPLC und Bioassay) nach i.v. Gabe von 4 g per infusionem mit einer Laufzeit von 5 min (links), 15 min (Mitte) und 30 min (rechts). Die Konzentrationswerte sind auf der Ordinate logarithmisch aufgetragen. Jeder Punkt ist das arithmetische Mittel von 3 Werten, erhoben an 3 Probanden (dieselben Probanden wie in Abb. 1).

Tab. 2: Mezlocillin-Serumkonzentrationen nach einer Dosis von 4 g i.v. per infusionem (n = 3, $\bar{x} \pm SD$).

Minuten nach Beginn der Infusion	Dauer der Infusion (min)					
	5		15		30	
	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay
30	120,9 ± 32,1	144,0 ± 26,5	128,7 ± 22,2	142,5 ± 48,5	137,0 ± 46,0	135,0 ± 9,5
60	85,3 ± 17,3	78,5 ± 21,8	54,0 ± 4,6	96,3 ± 43,7	76,3 ± 32,5	76,7 ± 15,5
90	54,2 ± 13,3	43,1 ± 15,0	39,7 ± 22,1	50,5 ± 20,4	48,0 ± 23,6	37,7 ± 15,1
120	36,5 ± 5,7	30,1 ± 8,9	21,7 ± 3,5	35,1 ± 16,0	29,0 ± 25,2	28,7 ± 15,5
240	15,2 ± 5,9	4,3 ± 1,4	7,0 ± 1,4	6,3 ± 2,3	6,0 ± 1,4	3,2 ± 0,7

Tab. 3: Azlocillin-Serumkonzentrationen nach einer Dosis von 4 g i.v. per infusionem (n = 3, $\bar{x} \pm SD$).

Minuten nach Beginn der Infusion	Dauer der Infusion (min)					
	5		15		30	
	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay
30	224,3 ± 14,2	205,0 ± 30,3	163,0 ± 20,3	209,0 ± 22,6	153,7 ± 16,0	209,7 ± 33,6
60	155,0 ± 41,6	155,3 ± 42,0	121,7 ± 24,9	168,0 ± 40,5	108,0 ± 26,9	153,3 ± 29,1
90	102,0 ± 33,5	103,7 ± 14,3	89,3 ± 21,5	112,7 ± 32,0	79,7 ± 13,2	122,3 ± 31,5
120	60,7 ± 18,8	62,0 ± 10,8	69,0 ± 22,3	78,7 ± 19,7	55,7 ± 7,2	88,3 ± 3,8
240	22,3 ± 8,5	20,0 ± 4,0	21,3 ± 9,1	23,2 ± 8,4	21,7 ± 6,0	24,3 ± 9,0
360	4,8 ± 1,8	6,7 ± 1,5	6,0 ± 3,0	7,7 ± 3,0	5,0 ± 2,0	7,8 ± 3,4
480	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,3	2,0 ± 1,0	2,0 ± 0,9	2,5 ± 0,9	2,5 ± 1,8

ren Wert mit zunehmender Infusionsdauer. In den Bioassay-Daten konnte diese Beobachtung ebenfalls nicht bestätigt werden. Mit HPLC bestimmt schwankte die Eliminationshalbwertszeit zwischen 63 und 73 min, aus den Bioassay-Daten berechnet zwischen 65 und 67 min (Abb. 3). Für die anderen Parameter lauteten die entsprechenden Werte: totale Clearance 9,9–12,4 l/h und 8,6–9,8 l/h (Abb. 4), renale Clearance 4,9–8,5 l/h und 7,2–8,0 l/h (Abb. 5), Verteilungsvolumen 14,7–21,6 l und 13,5–15,2 l (Abb. 6), Exkretionsrate 51,5–68,9% und 79,8–84,9% ($p < 0,05$) (Abb. 7). Auch die für Mezlocillin berechneten pharmakokinetischen Parameter waren für beide Meßmethoden ähnlich und zeigten keine Änderung mit der Infusionsdauer. Die Eliminationshalbwertszeit schwankte zwischen 40 und 74 min (HPLC) bzw. 39 und 48 min (Bioassay) (Abb. 3). Die entsprechenden Daten der anderen Parameter waren: totale Clearance 16,6–23,9 l/h und 18,8–20,7 l/h (Abb. 4), renale Clearance 7,8–9,3 l/h und 7,6–10,4 l/h (Abb. 5), Verteilungsvolumen 19,7–29,0 l und 19,3–21,8 l (Abb. 6), Exkretionsrate 38,1–47,6% und 42,1–51,3% (Abb. 7).

Die interindividuellen Schwankungen konnten weder durch Bezug der pharmakokinetischen Parameter auf Körpergewicht (KG) noch auf Körperoberfläche (KO) oder Körpermassenindex (KMI) verringert werden. Bei der Berechnung des Verteilungsvolumens von Mezlocillin aus den Bioassay-Daten der 5-min-Infusion wurden zum Beispiel die folgen-

den Standardabweichungen, ausgedrückt in % des Mittelwertes erhalten: aus den unkorrigierten Daten 14,6%, nach Bezug auf KG 18,9%, auf KO 15,6% und auf KMI 17,5%

Neben den unveränderten Antibiotika wurden im Serum durch HPLC nur noch ihre Penicilloate gefunden, im Urin außerdem noch die Penilloate sowie ein weiteres Mezlocillin-Derivat (Retentionszeit 8,1 min) und zwei Azlocillin-

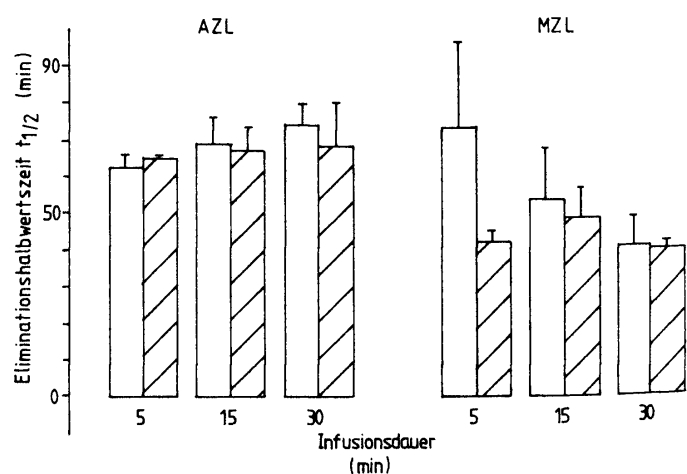


Abb. 3: Eliminationshalbwertszeit von Azlocillin (AZL) und Mezlocillin (MZL) nach einer i.v. Dosis von 4 g per infusionem mit einer Laufzeit von 5, 15 und 30 min ($\bar{x} \pm SD$, n = 3). □ = HPLC; ▨ = Bioassay.

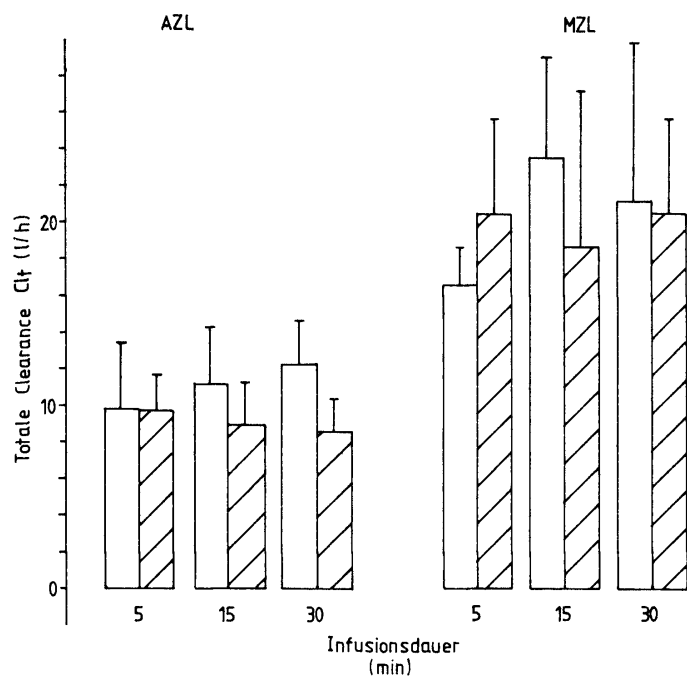


Abb. 4: Totale Clearance von Azlocillin (AZL) und Mezlocillin (MZL) nach einer i.v. Dosis von 4 g per infusionem mit einer Laufzeit von 5, 15 und 30 min ($\bar{x} \pm SD$, n = 3). □ = HPLC; ▨ = Bioassay.

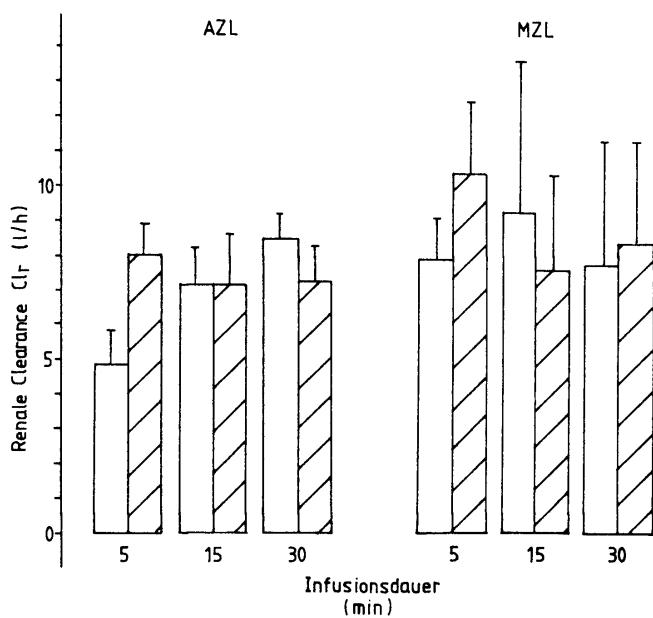


Abb. 5: Renale Clearance von Azlocillin (AZL) und Mezlocillin (MZL) nach einer i.v. Dosis von 4 g per infusionem mit einer Laufzeit von 5, 15 und 30 min ($\bar{x} \pm SD$, n = 3). □ = HPLC; ▨ = Bioassay.

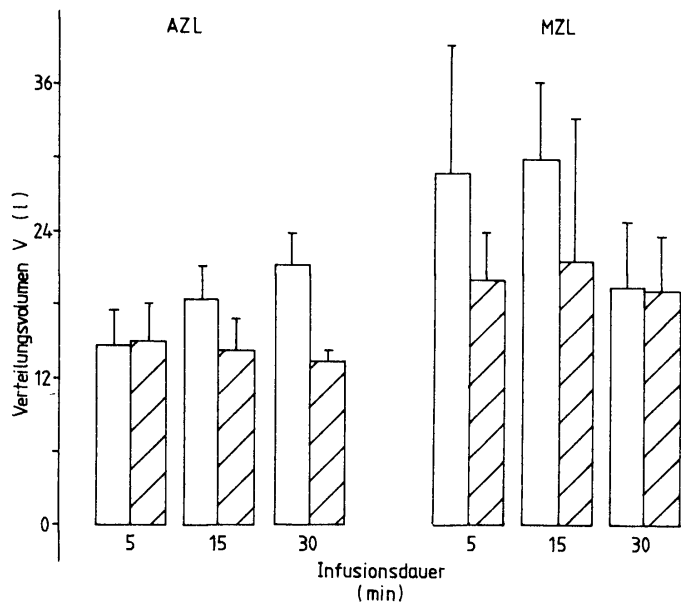


Abb. 6: Verteilungsvolumen von Azlocillin (AZL) und Mezlocillin (MZL) nach einer i.v. Dosis von 4 g per infusionem mit einer Laufzeit von 5, 15 und 30 min ($\bar{x} \pm SD$, n = 3). □ = HPLC; ▨ = Bioassay.

Derivate (Retentionszeiten 9,8 und 11,0 min), die noch nicht identifiziert wurden. Der Mezlocillin-Peak bei 8,1 min und der Azlocillin-Peak bei 9,8 min wurden auch in Standardlösungen (pH 7,0) gefunden, die bei Zimmertemperatur inkubiert waren.

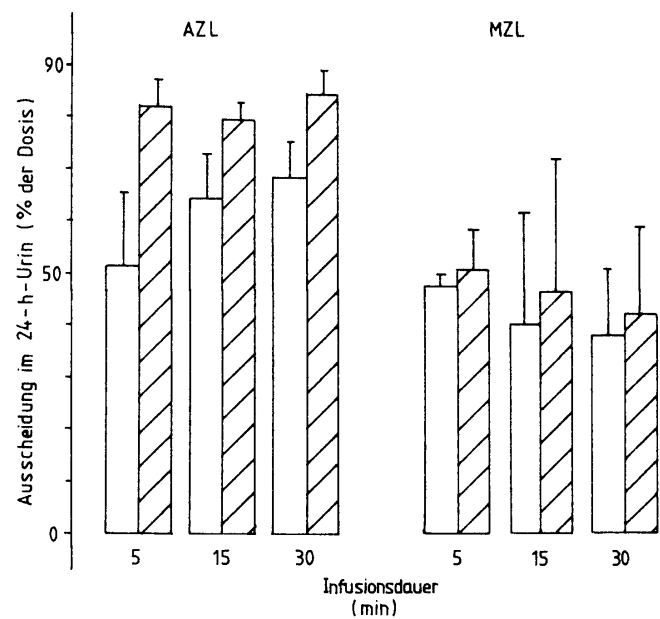


Abb. 7: Ausscheidung im 24-h-Urin von Azlocillin (AZL) und Mezlocillin (MZL) nach einer i.v. Dosis von 4 g per infusionem mit einer Laufzeit von 5, 15 und 30 min ($\bar{x} \pm SD$, n = 3). □ = HPLC; ▨ = Bioassay.

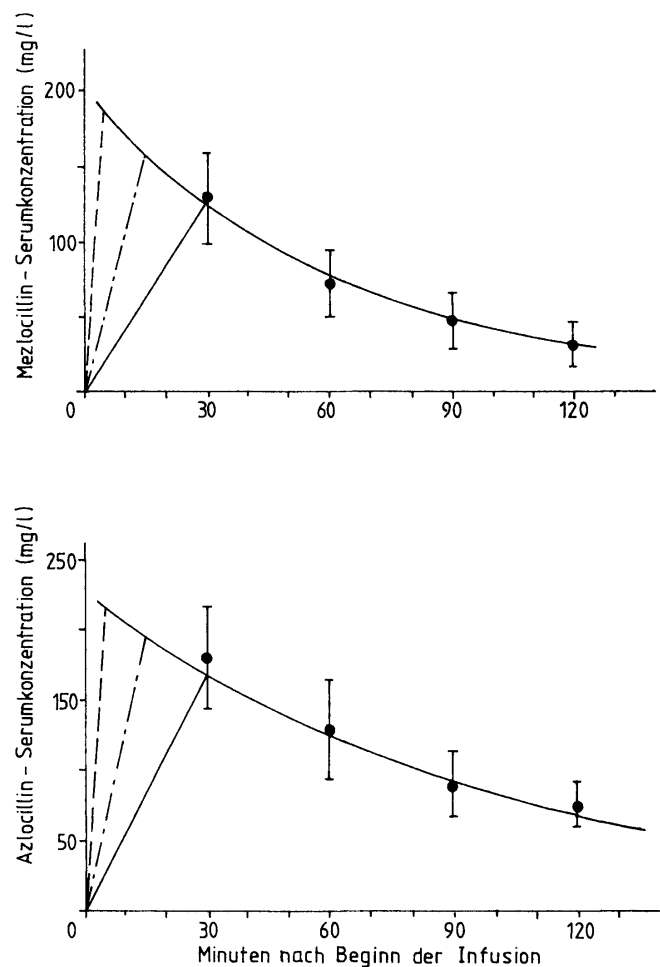


Abb. 8: Konzentrations/Zeit-Beziehung für eine intravenöse Infusion von 4 g Mezlocillin (oben) und 4 g Azlocillin (unten). Für jeden Zeitpunkt wurde der Mittelwert der 9 Einzelwerte berechnet ($\bar{x} \pm SD$, 3 Probanden, 3 Laufzeiten der Infusionen: --- = 5 min; ···· = 15 min; — = 30 min). Dargestellt ist der gemessene Konzentrationsverlauf zwischen 30 und 120 min und der berechnete Verlauf zwischen 0 und 30 min.

4. Diskussion

Die gefundenen pharmakokinetischen Parameter zeigen gute Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Werten [1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 17]. Wegen der großen Schwankungen, die wohl auf interindividuelle Unterschiede zurückzuführen sind, werden Unterschiede im pharmakokinetischen Verhalten der beiden Antibiotika verdeckt. Demgegenüber können in der vorliegenden Studie Daten von Mezlocillin direkt mit denen von Azlocillin verglichen werden, da beide Substanzen an denselben Probanden untersucht wurden. Deutlich zeigte sich bei den HPLC-Bestimmungen eine höhere Lipophilie von Mezlocillin (längere Retentionszeit), die in einer zusätzlichen Methylsulfon-Gruppe ihr chemisches Korrelat findet. Mit einer erhöhten Gewebeeaffinität und -bindung ist erklärbar, daß das Verteilungsvolumen für Mezlocillin größer als das für Azlocillin

ist (Abb. 6). Von Wittmann wurde tatsächlich ein schneller Konzentrationsanstieg im Knochen gefunden [18]. Ob Mezlocillin auch stärker an Serumproteine gebunden wird, läßt sich aus der Literatur nicht belegen. Vergleichende experimentelle Untersuchungen zur Proteinbindung von Azlocillin und Mezlocillin fehlen bislang. Für Azlocillin wurde mittels eines Agardiffusionstests ein Wert von $27,9 \pm 6,1\%$ ermittelt [5]. Der für die therapeutische Wirksamkeit wichtige freie Anteil der beiden Penicillin-Derivate im Serum ist damit nur ungenügend bekannt.

Eine höhere Lipophilie läßt auch eine vermehrte Ausscheidung mit der Galle vermuten. Dies erklärt die höhere totale Clearance (Abb. 4) und die damit verbundene kürzere Eliminationshalbwertszeit (Abb. 3) für Mezlocillin bei gleicher renal Clearance (Abb. 5) und geringerer Urinausscheidung/24 h (Abb. 7). Gundert-Remy et al. beschreiben tatsächlich eine höhere biliäre Ausscheidung von Mezlocillin als von Azlocillin [8, 9]. Eine Arbeit, die die Gallenausscheidung beider Penicilline an ein und demselben Probanden- oder Patientenkollektiv beschreibt, liegt aber bislang noch nicht vor.

Bei beiden Substanzen wurde kein Zusammenhang zwischen pharmakokinetischen Parametern und Applikationsgeschwindigkeit gefunden (Abb. 8). Bei jeder Infusionsdauer unter 30 min sinken die Serumkonzentrationen zu etwa demselben Zeitpunkt unter therapeutisch wirksame Werte ab. Bei den kurzen Infusionszeiten, vor allem natürlich bei Bolus-Injektionen, werden diese therapeutischen Konzentrationen jedoch in erheblich kürzerer Zeit erreicht, die Spitzenwerte sind wesentlich höher. So liegen bei einer 5minütigen Infusion 25 min lang die Serumkonzentrationen über den mit einer 30minütigen Infusion maximal erreichbaren Werten. Dies bedeutet aber auch höhere Konzentrationsgradienten zwischen Serum und Gewebe. Da Langzeitinfusionen die Elimination der beiden Antibiotika nicht verzögern, gibt es keine pharmakokinetische Begründung für längere Laufzeiten einer Mezlocillin- oder Azlocillin-Infusion.

Für die Konzentrations/Zeit-Beziehung der beiden Acylureido-Penicilline im Serum wurde eine 2-Kompartiment-Kinetik beschrieben [3, 7, 17]. Die hier dargestellten Befunde lassen sich jedoch mit einem 1-Kompartiment-Modell beschreiben: In Übereinstimmung mit der Literatur entspricht die Gerade in der halblogarithmischen Darstellung der Konzentrations/Zeit-Kurven (Abb. 1 u. 2) ab 30 min einer 1-Kompartiment-Kinetik. Der Zeitraum 0–30 min wurde in der vorliegenden Arbeit zwar nicht erfaßt, da jedoch bei verschiedenen Applikationsgeschwindigkeiten nach 30 min im Serum die gleichen Antibiotika-Konzentrationen gefunden wurden, muß in der 1. Phase die Eliminationshalbwertszeit unabhängig von der Konzentration sein. Die in der Literatur beschriebene, schnellere erste „Eliminations“-Phase ist somit als reine Verteilungsphase anzusehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde nicht nur der Einfluß der Applikationsgeschwindigkeit auf die Serum- und Urinkonzentrationen von Mezlocillin und Azlocillin untersucht. Es wurde auch gezeigt, daß eine Bestimmung mit HPLC und Bioassay nur bei der Urinausscheidung von Azlocillin zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Auf diese Weise wurde die These von Ullmann u. Wurst [16] bestätigt, die antimikrobiell aktive Metaboliten für Azlocillin (nicht jedoch für Mezlocillin) nach Dünnschichtchromatographie und Bioautographie beschrieben hatten. Da der Bioassay nicht zwischen antibakteriell aktiver Substanz und irgendeinem ihrer antibakteriell aktiven Metaboliten unterscheidet, kann die Bildung und Ausscheidung solcher Metaboliten den Unterschied zwischen HPLC und Bioassay bei den Urindaten erklären. Bei den mittels HPLC sowohl in Standardlösungen als auch in Urinproben erfaßten Derivaten beider Antibiotika dürfte es sich dagegen eher um Zerfallsprodukte als um echte Metaboliten handeln.

5. Literatur

- [1] Aronoff, G. R., J. Antimicrob. Chemother. **9** (Suppl. A), 77 (1982) – [2] Bennett, J. V., Brodie, J. L., Benner, E. J., Kirby, W. M. M., Appl. Microbiol. **14**, 170 (1966) – [3] Bergan, T., Antimicrob. Ag. Chemother. **14**, 801 (1978) – [4] Düben, W., Helwing, E., Förster, D., Pütter, J., Tettenborn, D., Fortschr. Med. **97**, 419 (1979) – [5] Fiegel, P., Becker, K., Antimicrob. Ag. Chemother. **14**, 288 (1978) – [6] Gau, W., Horster, F. A., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **29** (II), 1941 (1979) – [7] Graber, H., Arr, M., Csiba, A., Ludwig, E., Magyar, T., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. **19**, 539 (1981) – [8] Gundert-Remy, U., Förster, D., Schacht, P., Weber, E., J. Antimicrob. Chemother. **9** (Suppl. A), 65 (1982) – [9] Gundert-Remy, U., Weber, E., Eur. J. Clin. Pharmacol. **22**, 435 (1982) – [10] Lode, H., Niestrath, W., Koeppe, P., Langmaack, H., Infection **5**, 163 (1977) – [11] Mangione, A., Janicke, D. M., Boudinot, F. D., Schultz, R. M., Jusko, W. J., J. Antimicrob. Chemother. **9** (Suppl. A), 81 (1982) – [12] Metzger, K., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **27**, 286 (1977) – [13] Reeves, D. S., Bywater, M. J., in: Selected Topics in Clinical Bacteriology (ed: J. de Louvois), pp. 21–78, Baillière Tindall, London (1976) – [14] Rowland, M., Tozer, T. N., Lea & Febinger, Philadelphia (1980) – [15] Stewart, D., Bodey, G. P., Antimicrob. Ag. Chemother. **11**, 865 (1977) – [16] Ullmann, U., Wurst, W., Infection **7**, 187 (1979) – [17] Wirth, K., Schomerus, M., Hengstmann, J. H., Infection **4**, 25 (1976) – [18] Wittmann, D. H., Schassan, H.-H., Seidel, H., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **31** (II), 1157 (1981)

Für die Verff.: Prof. Dr. D. Adam, Kinderklinik der Universität München, Lindwurmstr. 4, 8000 München 2